



Università degli Studi di Pisa
Scuola di Specializzazione in Urologia
Direttore Prof. Cesare Selli

Tesi di Specializzazione

**RUOLO DELLA RMN “DIFFUSION WEIGHTED” NELLA VALUTAZIONE DEI
LINFONODI PELVICI NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA PROSTATA**

A.A. 2011-2012

RELATORE

Chiar.mo Prof. Cesare Selli

CANDIDATO

Dott. Girolamo Fiorini

INDICE

Abstract.....	3
Introduzione.....	6
• DW-MRI.....	7
• Linfadenectomia pelvica.....	8
Scopo del lavoro.....	11
Materiali e metodi.....	12
Risultati.....	16
Discussione.....	18
Bibliografia.....	36

Abstract

Scopo del lavoro: Valutare il ruolo della Risonanza magnetica diffusion-weighted (DW-MRI) nell'individuazione delle metastasi linfonodali pelviche nei pazienti con cancro alla prostata (CP) candidati a prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica (LN) estesa.

Materiali e metodi : Da Giugno 2011 a Luglio 2012, 13 pazienti (età media: 66,7 anni; da 56 a 76 anni) con CP (a rischio elevato/intermedio, secondo la classificazione di gruppi di rischio di D'Amico), sono stati sottoposti a DW-MRI prima dell'intervento chirurgico utilizzando uno strumento 3T e una bobina superficiale "phased-array" ad 8 canali. Il protocollo immagini includeva una sequenza T2- pesata FSE, T1-pesata FSE e una sequenza a diffusione DW1 (valori-b: 0, 500, 800, 1000 e 1500 s/mm²). L'aspetto dei linfonodi benigni e metastatici veniva analizzato da due osservatori in consulenza. La misurazione del valore di ADC veniva invece eseguita da un altro radiologo nelle seguenti stazioni linfonodali: iliaci esterni prossimali e distali, iliaci interni prossimali e distali e otturatori, sia a destra che a sinistra.

Risultati : Durante gli interventi sono stati rimossi un totale di 223 LN (in media 17,1 LN per paziente, con un range che va da 12 a 32 per paziente) e inviati all'esame

istologico. Sono state chirurgicamente reseccate ed inviate ad esame istologico un totale di 108 stazioni linfonodali. Il più piccolo LN metastatico individuato con questa metodica misurava 4 mm nel suo asse corto. L'aspetto dei LN benigni e metastatici alla FSE MR è stato valutato, nelle dieci stazioni linfonodali, secondo la dimensione dell'asse corto, il rapporto tra asse corto e lungo, i margini linfonodali e secondo l'eterogeneità dell'intensità del segnale intranodale. Per ciascuno di questi parametri è stato assegnato un punteggio utilizzando un livello base di 2 punti e il sistema di gradazione è la somma del punteggio per ciascuno dei quattro parametri. Il sistema di gradazione va da 4, indicatore di natura benigna, a 8 che risulta il peggior indicatore di natura maligna. Il sistema di gradazione ha rilevato nel gruppo dei pazienti con linfonodi metastatici un valore medio di $6,40 \pm 0,42$ e di $5,28 \pm 0,75$ nel gruppo dei linfonodi non metastatici ($P=0,0002$) (Il valore $>$ di 4 al sistema di gradazione è stato considerato indicativo di malignità.)

Sul valore soglia di 4, si sono valutate in base alle stazioni linfonodali la sensibilità, specificità, il valore predittivo positivo e negativo e l'accuratezza diagnostica della FSE-MRI, risultate rispettivamente 100%, 12,1%, 18,1%, 100% e 26,5%.

Il valore medio di ADC riscontrato è di $0,78 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nel gruppo dei

linfonodi metastatici e di $1,14 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nei linfonodi benigni ($P=0.0003$).

Il valore cut-off di ADC, ottenuto tramite la curva ROC, è stato di $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

La sensibilità, la specificità, PPV, NPV e l'accuratezza diagnostica dell'analisi DW in base alle stazioni linfonodali sono risultate rispettivamente di 100%, 92,7%, 72,7 %, 100% e del 93,8 %.

Conclusioni: I nostri dati preliminari sembrano suggerire che la DW-MRI dei LN potrebbe avere un ruolo per la stadiazione del tumore primario senza incrementare significativamente il tempo dedicato all'imaging. Questa modalità esclusiva può essere d'aiuto nel distinguere i LN maligni da quelli benigni in modo più accurato della FSE-MRI. Tuttavia, studi su più larga scala sono certamente necessari per confermare i nostri risultati iniziali.

Introduzione

La presenza di metastasi linfonodali (LN) pelviche nei pazienti con carcinoma della prostata (CP) è di grande importanza ed è decisivo per la pianificazione del trattamento.

Attualmente, la linfadenectomia pelvica (PLND) rappresenta la procedura più accurata e affidabile di staging per il rilevamento di invasione linfonodale nei pazienti con CP, ma non tutti i pazienti hanno lo stesso rischio di presentare metastasi nei LN pelvici [1]. La prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica è una procedura relativamente costosa che richiede tempo, ospedalizzazione e limitata attività durante il periodo post-operatorio. È, inoltre, potenzialmente associata a complicanze post-operatorie precoci (emorragia, infezioni e linfocele) e tardive (incontinenza urinaria, deficit erettile, stenosi dell'anastomosi). Per questo motivo, la diagnostica per immagini non invasiva è importante per ottimizzare (snellire) il protocollo di resezione chirurgica e potrebbe essere di grande aiuto nella selezione dei pazienti che sono adatti per PLND.

Certamente, la modalità di imaging ideale dovrebbe soddisfare alcuni criteri chiave, tra cui la precisione, la riproducibilità, la disponibilità, l'efficienza e la riduzione dei costi. Purtroppo, nessuna delle tecniche radiologiche standard pre-operatorie, oggi disponibili, soddisfa tutti questi parametri e la presenza di metastasi linfonodali e quindi la

previsione di invasione linfonodale resta una delle sfide più importanti nel trattamento e nella prognosi dei pazienti con CP. Fino ad ora, la stadiazione linfonodale viene eseguita di routine con metodiche di diagnostica per immagini (convenzionali cross-sectional) come la tomografia computerizzata (CT) e si basa su aspetti morfologici, come la dimensione linfonodale, con una soglia di 10 mm di diametro per l'asse corto o per gruppi più piccoli di LN regionali, il rapporto tra asse lungo e corto, i bordi (lobulati o spiculati), la diffusione extracapsulare e la anomala architettura interna (come, ad esempio, la necrosi centrale) [2]. Alcune tecniche innovative sono state introdotte per superare questo problema di staging clinicamente significativo.

- DW-MRI

La RM diffusion-weighted (DW-MRI) è una tecnica di imaging non invasiva che sfrutta le proprietà di diffusione del tessuto, fornendo così informazioni strutturali sul tessuto sottostante. Ha mostrato una elevata sensibilità e specificità per il rilevamento e la caratterizzazione di metastasi LN nei tumori della testa e del collo [3] ed è stato recentemente introdotta come tecnica promettente per le neoplasie pelviche, con esperienza preliminare solo nel CP.

La DW-MRI si propone di studiare il moto termico casuale di molecole d'acqua (movimento browniano), il quale è generalmente limitato in tessuti neoplastici causa dell'alta densità cellulare e dell'abbondanza di membrane intra-ed inter-cellulari.

La mobilità viene quantificata calcolando il coefficiente di diffusione apparente (ADC).

Convenzionalmente, la diffusione limitata in aree ad alta densità cellulare (come, ad esempio, nei tumori) mostra bassi valori di ADC rispetto alle zone con meno densità cellulare in cui si riscontrano valori più elevati di ADC. Ma all'analisi qualitativa, la luminosità dei linfonodi su immagini con b-value alto non deve essere mal diagnosticata perché anche l'iperplasia reattiva linfonodale può determinare un aumento della cellularità e può mostrare, dunque, un range di intensità di segnale elevato alla DW-MRI.

Nella pratica clinica, la DW-RM dei linfonodi viene eseguita utilizzando almeno due o più b-values. Un alto b-value si adopera per eliminare il segnale di fondo in modo da rendere più evidente la densità cellulare. [4]. I linfonodi metastatici hanno spesso una elevata densità cellulare e conseguentemente un più basso ADC; sebbene, in alcuni casi di malattia metastatica si nota una necrosi centrale linfonodale e un aumento del ADC. Ridotti valori di ADC si osservano anche nella fibrosi.

Pertanto, utilizzando la valutazione quantitativa del ADC, può essere utile l'accertamento pre-operatorio basato sui valori soglia del ADC, ma deve essere interpretato con cautela dati i diversi valori di cut-off delle patologie maligne pubblicati in letteratura. Inoltre, le aree necrotiche e l'iperplasia infiammatoria linfonodale, accompagnata da aumento della cellularità e della eterogeneità linfonodale, rimangono limitazioni quando i valori del ADC vengono applicati per caratterizzare la malattia linfonodale. Tuttavia, la DW-MRI sembra essere una tecnica promettente, non invasiva per rilevare le metastasi LN pelviche anche in LN di normali dimensioni [2].

- Linfadenectomia pelvica

Si pratica un'incisione mediana, extraperitoneale, sull'addome inferiore che si estende dalla sinfisi pubica fino all'ombelico. Alternativamente, nei pazienti magri, può essere utilizzata un'incisione cutanea trasversa appena al di sopra del pube. Questa incisione fornisce un'esposizione della prostata eccellente perché i muscoli retti sono separati al massimo alla loro inserzione sul pube. Questo limita anche la trazione sulla prostata e sui fasci neurovascolari quando si usa un tampone o un divaricatore. Per ragioni ancora non completamente chiare gli autori hanno notato anche una marcata riduzione negli

eventi trombo embolici quando usano questa incisione.

La fascia anteriore è incisa sotto al pube, i muscoli retti separati alla linea mediana, e la fascia transversalis aperta per esporre la fascia del Retzius. Lateralmente si mobilizza il peritoneo dai vasi iliaci esterni alla biforcazione dell'arteria iliaca comune. Bisogna aver cura di preservare il tessuto che copre l'arteria iliaca esterna che contiene i linfatici che drenano le estremità inferiori. L'interruzione di questi linfatici può portare ad edema degli arti inferiori e alla formazione di linfocele. Questa manovra è completata senza sezionare i deferenti. Successivamente si posiziona un retrattore auto-statico. L'esposizione per la dissezione nodale è facilitata dal posizionamento di una valva stretta attaccata al retrattore sotto al deferente mobilizzato per spostare il peritoneo superiormente e un retrattore profondo per retrarre la vescica medialmente. In passato quando i deferenti erano sezionati di routine, alcuni pazienti riferivano un dolore testicolare persistente che gli autori attribuivano a un'eccessiva trazione sul funicolo durante questa manovra. Tuttavia, se i deferenti non vengono recisi la trazione sul funicolo è assorbita dal dotto e l'algia testicolare persistente è rara.

La dissezione nodale è eseguita prima della prostatectomia. Viene iniziata dal lato ipsilaterale al maggior interessamento neoplastico, separando l'avventizia sulla vena

iliaca esterna. I linfatici sovrastanti l'arteria iliaca esterna sono preservati. Il tessuto fibroadiposo sovrastante la vena iliaca esterna è scisso dal livello della biforcazione della vena iliaca comune inferiormente fino all'origine della vena iliaca circonflessa. La dissezione è quindi portata medialmente al vaso, distalmente verso il pavimento pelvico e quindi verso il basso a livello dell'uscita dei vasi iliaci dalla pelvi. Quindi si continua posteriormente lungo il pavimento muscolare e osseo della pelvi fino a scoprire il nervo e i vasi otturatori avendo cura di evitare lesioni di queste strutture. A questo punto il pacchetto linfonodale non è più fisso e afferrandolo con una pinza, può essere del tutto staccato dalla sovrastante vena iliaca esterna e dal sottostante nervo otturatorio e dai vasi otturatori. L'arteria e la vena otturatoria sono scheletrizzate ma non vengono normalmente sezionate e non sono legate a meno che non si verifichino eccessivi sanguinamenti. La dissezione quindi continua in basso verso il pavimento pelvico, esponendo le vene ipogastriche. Questa dissezione estesa rimuove più linfonodi di una dissezione più limitata, migliorando la stadiazione e fornendo un potenziale beneficio terapeutico in alcuni pazienti. La stessa procedura viene ripetuta dal lato contro laterale.

Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la fattibilità e l'accuratezza della DW-RMI pre-operatoria per il rilevamento di metastasi linfonodali pelviche in una coorte di pazienti con CP che sono stati selezionati per prostatectomia radicale (PR) e linfoadenectomia pelvica (PLND).

Materiali e metodi

Tra Giugno 2011 e Luglio 2012, 13 pazienti consecutivi (età media: 66,7 anni; range 56-76 anni) con CP documentato istologicamente (a rischio elevato o intermedio, secondo la classificazione dei Gruppi di rischio di D'Amico, tabella 1) e in programma per PR e PLND, sono stati sottoposti a DW-MRI prima dell'intervento chirurgico.

Criteri di esclusione:

- metastasi alla scintigrafia ossea
- precedente trattamento per CP;
- precedente/concomitante neoplasia;
- controindicazioni alla risonanza magnetica

Tutti i pazienti sono stati esaminati con un apparecchio 3T MRI (DISCOVERY MR750, GE Healthcare) ed è stata utilizzata una bobina superficiale “phased-array” (8 canali; forza di gradiente di campo 50 mT / m; slew rate 200 T/m/s) convergente sull'addome inferiore. L'intera pelvi, dalla biforcazione aortica alla sinfisi pubica, è stata studiata mediante applicazione delle seguenti sequenze: apnea, sequenza T1-pesata con eco rotazione veloce (FSE) (TR 600-800 ms, TE 6-7 ms, sezione 4 mm, spacing 0,4 mm) acquisite in scansione trasversale; apnea, sequenza T2-pesata FSE (TR 5000-8000 ms,

TE 80-85 ms, sezione 4mm, spacing 0,4 mm) acquisite in scansione trasversale; apnea, 3D T2 acquisite in scansione trasversale (TR 2000 ms, TE 90-93 ms, sezione 2,20 mm, spacing 1,10 mm); sequenze DW (single-shot spin-echo echo-planar imaging), acquisite con respiratory gating in scansione trasversale, utilizzando multiple sequenze di b-values (b-values: 0, 500, 800, 1000 e 1500 s/mm²) (tempo di ripetizione adattato automaticamente al pattern di respirazione del paziente, 3500-9200 ms, TE 65-69 ms, sezione 4 mm, spacing 0,4 mm, Nex 4). Il tempo di acquisizione per l'intero esame variava da 30 a 40 minuti; l'acquisizione DWI di multipli b-values non durava più di 6 min.

I linfonodi venivano segnati su una tavola con punti di riferimento anatomici divisa in dieci diverse regioni anatomiche (iliaca esterna prossimale e distale, iliaca interna prossimale e distale e otturatoria, ciascuna su entrambi i lati, destro e sinistro). Figura 1

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prostatectomia radicale con linfadenectomia estesa; in 2 pazienti i LN iliaci interni prossimali e distali su entrambi i lati destro e sinistro, non sono stati rimossi a causa di difficoltà intraoperatorie. In 1 paziente la linfadenectomia è stata estesa anche alla stazione linfonodale iliaca comune di destra.

I LN pelvici sono stati inviati separatamente per la valutazione anatomo-patologica in

base alla loro localizzazione anatomica, con esame patologico accurato al fine di non perdere qualsiasi deposito metastatico. Gli esami istopatologici sono stati eseguiti da un patologo con più di 15 anni di esperienza in patologia urogenitale. Il patologo ha ricevuto un disegno schematico che mostrava le stazioni nodali sezionate (Fig. 4). Se nessun linfonodo era individuato, tutto il tessuto veniva sottoposto ad esame istopatologico. Le immagini di RM convenzionali sono state lette al momento dell'inclusione paziente. Il radiologo non conosceva i reperti istopatologici e il patologo ignorava i risultati della DW-MRI.

L'aspetto dei linfonodi benigni e metastatici nelle immagini di RM FSE (alla RM FSE) era analizzato da due osservatori in consulenza secondo la dimensione dell'asse corto, il rapporto tra asse lungo e corto, i margini linfonodali e secondo l'eterogeneità dell'intensità del segnale intranodale (valutato su immagini T2-pesate), in tutte le dieci stazioni linfonodali. Per ciascuno di questi parametri, è stato assegnato un punteggio (Grading score system, secondo Vinni Combe, [2]), utilizzando un livello base di 2 punti e il sistema di gradazione (grade) è la somma del punteggio per ciascuno di questi 4 parametri: asse corto ≤ 10 mm (punto 1), asse corto > 10 mm (punto 2), rapporto tra asse lungo e corto ≥ 2 (punto 1), rapporto tra asse lungo e corto < 2 (punto 2), margine

linfonodale regolare (punto 1), margine linfonodale irregolare (punto 2), intensità di segnale intranodale omogenea (punto 1), intensità di segnale intranodale eterogeneo (punto 2). Il punteggio di gradazione variava da 4, indicatore di natura benigna, a 8, con 8 come peggior indicatore di natura maligna.

Le misurazioni del valore di ADC venivano eseguita da un altro radiologo esperto in DWI dell'addome. Il reviewer includeva solo le stazioni linfonodali che mostravano un minimo di un linfonodo con un asse maggiore di 4 mm, al fine di ridurre l'effetto di artefatti dovuti al volume parziale. È stata utilizzata una regione di interesse (ROI) quanto più grande possibile all'interno del linfonodo. I valori del ADC dei LNs sono stati calcolati con sequenze multiple di b-values combinando 0, 500, 800, 1000 e 1500 s/mm².

Analisi statistica

Per ogni paziente ($n = 13$) e per ciascun lato della pelvi ($n = 28$) è stato utilizzato il t test di Student per confrontare il valore del ADC misurato nelle stazioni linfonodali in cui un linfonodo metastatico era rilevato su analisi istopatologica ($n = 7$) e quello misurato nelle stazioni linfonodali in cui erano rilevati su analisi istopatologica linfonodi non

metastatici ($n = 21$). Il t test di Student è stato utilizzato anche per confrontare il punteggio di gradazione calcolato nel gruppo linfonodale metastatico e nel gruppo non metastatico.

I risultati sono stati considerati significativi con $p < 0,05$. Per valutare la prestazione diagnostica del ADC nel differenziare i linfonodi metastatici da quelli non metastatici, è stata eseguita l'analisi della curva ROC (receiver operating characteristic). Dalla curva ROC, è stata estratta la soglia ottimale, ovvero il valore che ha mostrato la migliore separazione tra linfonodi metastatici e non metastatici.

Per l'analisi DW e FSE-MRI sono state calcolate la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (VPP), il valore predittivo negativo (VAN) e la accuratezza diagnostica.

Risultati

Tutti i pazienti ($n = 13$) hanno ben tollerato l'esame RM. Durante gli interventi sono stati rimossi un totale di 223 LN (in media 17,1 LN per paziente, con un range che va da 12 a 32 per paziente) e inviati all'esame istologico. Sono state chirurgicamente reseccate ed inviate ad esame istologico un totale di 108 stazioni linfonodali. Alla DW-RMI sono stati valutati solo 136 linfonodi e 72 stazioni nodali, poiché sono stati inclusi nella analisi dell'immagine solo i linfonodi con asse lungo > 4 mm (Tabella 3).

4 dei 13 pazienti (prevalenza 30,7%) avevano metastasi linfonodali in 9 delle 108 stazioni linfonodali.

Il sistema di gradazione ha rilevato nel gruppo dei pazienti con linfonodi metastatici un valore medio di $6,40 \pm 0,42$ e di $5,28 \pm 0,75$ nel gruppo dei linfonodi non metastatici ($P = 0.0002$) (Tabella 5), ma un valore uguale a 4 al sistema di gradazione (altamente indicativo di natura benigna) è stato riscontrato solo in 10/51 delle stazioni linfonodali del gruppo dei linfonodi non metastatici; le ultime 41 stazioni linfonodali hanno mostrato un punteggio > 4 . Un valore $>$ di 4 al sistema di gradazione è stato considerato indicativo di malignità. Nel gruppo dei linfonodi metastatici, tutte le stazioni linfonodali hanno mostrato un punteggio al sistema di gradazione ≥ 6 . Sul valore soglia di 4, si sono

valutate in base alle stazioni linfonodali la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e negativo e l'accuratezza diagnostica della FSE-MRI, risultate rispettivamente 100%, 19%, 29%, 100% e 39%.

Tutti i linfonodi del gruppo linfonodale metastatico, rilevati con FSE RM, erano < 10 mm nel loro asse corto. Il diametro medio linfonodale (asse corto) nel gruppo linfonodale metastatico e nel gruppo linfonodale non-metastatico era rispettivamente $6,35 \pm 1,54$ mm (4-9 mm) e $5,08 \pm 1,32$ mm (3-13,5 mm). Un paziente aveva un linfonodo benigno di dimensioni superiori a 10 mm (13,5 mm) nel suo asse corto.

Per ogni linfonodo sono state effettuate almeno 3 misurazioni ed è stato scelto il valore più basso del ADC registrato. Il valore medio di ADC riscontrato è di $0,78 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ mm²/s nel gruppo dei linfonodi metastatici e di $1,14 \pm 0,25 \times 10^{-3}$ mm²/s nel gruppo di quelli non metastatici (P = 0.0003) (Tabella 6).

L'area sotto la curva ROC, che indica la differenza tra i valori dei linfonodi metastatici e non, è 0,96 (Tabella 7).

Il valore cut-off di ADC, ottenuto tramite la curva ROC per mostrare la più netta separazione tra linfonodi metastatici e non, è stato di $0,91 \times 10^{-3}$ mm² / s; di conseguenza, un ADC uguale o inferiore a $0,91 \times 10^{-3}$ mm² / s è stato considerato

linfonodo metastatico (Tabella 8).

Con il valore cut-off dalla curva ROC, la sensibilità, la specificità, PPV, NPV e l'accuratezza diagnostica dell'analisi DW in base alle stazioni linfonodali sono risultate rispettivamente di 100%, 92,7%, 72,7%, 100% e del 93,8%. Esempi di valutazione di linfonodi benigni e maligni sono riportati nelle figure 1, 2 e 3.

Discussione

La valutazione delle metastasi linfonodali da CP rimane un compito difficile e il grado di dissezione linfonodale pelvica (limitata vs estesa) ed i candidati più idonei per questa procedura sono ancora oggetto di un intenso dibattito. L'individuazione pre-operatoria di metastasi linfonodali in pazienti con cancro della prostata è cruciale per la selezione della appropriata strategia di trattamento e quindi per la prognosi del paziente. Alcuni autori decidono a riguardo della necessità di PLND sulla scorta di nomogrammi pre-operatori basati principalmente su variabili pre-operatorie disponibili di routine [5-7]. Questo consente chiaramente l'identificazione di quei pazienti per cui la PLND di staging di routine può essere omessa. Altri preferiscono eseguire la PLND in tutti i pazienti candidati a prostatectomia radicale, a prescindere dalle caratteristiche di base del tumore [8]. Questa opzione è chiaramente associata con una maggiore precisione di staging, specialmente se viene adottato un modello esteso. Tuttavia, il vantaggio di staging è bilanciato dal rischio di esporre un certo numero di pazienti a complicanze significative e potenzialmente inutili correlate alla PLND. L'imaging convenzionale cross-sectional come la tomografia computerizzata (TC) non può accuratamente distinguere tra linfonodi benigni e maligni, soprattutto per quanto riguarda i linfonodi di

dimensioni più piccole (5-10 mm) per cui spesso piccole metastasi non vengono rilevate.

È riferita una sensibilità TC per il rilevamento di metastasi linfonodali in un range di circa il 35% [9]. Allo stesso modo, la MRI standard, la MRI dinamica con m.d.c. e la risonanza magnetica spettroscopica non hanno dimostrato alcun vantaggio rispetto alla TC di predire la presenza di infiltrazione LN [10-11]. Infatti, studi recenti hanno mostrato che una minuziosa dissezione linfonodale in pazienti con CP permette di rilevare un alto tasso di metastasi fino al 25% in pazienti con studi di imaging standard pre-operatori negativi [12]. Solitamente, i linfonodi pelvici più grandi di 10 mm nel diametro del loro massimo asse corto sono considerati metastatici [13-14].

Il 18F-FDG (il tracciante più utilizzato in PET) ha dimostrato bassa sensibilità nell'identificare il cancro della prostata, e la sua escrezione urinaria fisiologica riduce la specificità nella stadiazione loco-regionale della malattia. Il tracciante (11) C-colina si accumula nelle membrane delle cellule prostatiche sia normali che anormali e quindi l'uso della PET con colina, è limitata alla valutazione dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale [15]. Pertanto, la PET con (11) C-colina è stata indagata con risultati inconcludenti.

La TC con emissione di singolo fotone unita alla TC o alla MRI ha permesso una più

precisa localizzazione di linfonodi contenenti ^{99m}Tc , migliorando la risoluzione spaziale e l'orientamento in uno studio [16]. Sebbene questa modalità appare promettente, richiede tempo, è costosa e dipende dalle competenze dello specialista di medicina nucleare [17]. Inoltre, l'assorbimento del tecnezio può essere compromesso in caso di malattia linfonodale estesa, in cui oltre un terzo di linfonodi positivi non viene identificato [16].

Recentemente è stato valutato l'uso di particelle linfotropiche ultra-piccole superparamagnetiche di ossido di ferro (USPIO) come mezzo di contrasto per la MRI. In uno studio comprendente 80 uomini con CP clinicamente localizzato, questa tecnica ha dimostrato di aumentare la sensibilità di rilevare metastasi linfonodali dal 35%, quando si utilizza solo la risonanza magnetica, al 90% [18]. Tuttavia, questa tecnica richiede tempo, dal momento che deve essere fatto un confronto linfonodo per linfonodo tra risonanza magnetica basale e quella dopo iniezione di mezzo di contrasto, e richiede competenze specifiche. Questa tecnica non può superare il problema dei falsi negativi, ovvero delle micrometastasi nei LN di dimensioni normali. Inoltre, sono stati condotti studi recenti sull'applicazione di particelle super-paramagnetiche di ossido di ferro e sequenze Diffusion-Weighted (DW-MRI) [18]. Nei linfonodi normali, l'assorbimento

delle particelle di ossido di ferro da parte dei macrofagi produce una diminuzione del segnale sulle sequenze T2/T2*-weighted della risonanza magnetica, tanto da migliorare l'accuratezza diagnostica. La combinazione dei due effetti (diffusione ridotta e immutato T2/T2* dopo USPIO nei linfonodi maligni) porta a segnali iperintensi e quindi ad una possibile migliore differenziazione dai linfonodi normali, che dovrebbero diventare invisibile a causa di un ridotto T2/T2 *. Purtroppo, questi agenti non sono ancora disponibili nella pratica clinica quotidiana [19]. Per la valutazione dei linfonodi, la RM funzionale, e in particolare l'imaging DW, rappresenta uno dei campi di ricerca più interessanti.

L'imaging Diffusion-weighted (DWI) deriva il suo contrasto dalle differenze regionali nella mobilità delle molecole d'acqua. Il ADC è un parametro quantitativo che riflette la diffusione dell'acqua e la perfusione tissutale. La DWI è stata studiata per differenziare i linfonodi benigni da quelli maligni nei carcinomi della testa e del collo. È stato anticipato che il ADC può migliorare la performance diagnostica della RM nel rilevamento di linfonodi metastatici sulla base di un valore più basso di ADC nel tessuto canceroso rispetto a quello non canceroso. Inoltre, solo piccoli gruppi di pazienti sono stati indagati ed esistono discrepanze tra i diversi autori [20].

I nostri dati preliminari sembrano suggerire che la DW-MRI dei LN potrebbe avere un ruolo per la stadiazione del tumore primario senza incrementare significativamente il tempo dedicato all'imaging. Questa tecnica può agevolare a distinguere i linfonodi benigni da quelli maligni e ha raggiunto valori di NPV promettenti nel nostro gruppo di studio. Inoltre, il ADC basato sull'imaging DW mostra un vantaggio rispetto a TC, MRI e PET in quanto la misura del ADC è relativamente indipendente dalla dimensione della lesione se la regione di interesse è posta all'interno del linfonodo. Recenti studi preliminari su pazienti con tumori della testa e del collo hanno evidenziato che la DWI può differenziare i linfonodi metastasi cervicali dalle linfadenopatie benigne e dai linfomi nodali con un elevato grado di accuratezza [21-22]. Tutti gli autori hanno riportato differenze significative del ADC nei linfonodi metastatici e in quelli normali. Tuttavia, esistono alcune discrepanze tra i diversi studi riguardanti il valore del ADC fornito. Razek et al. [21] hanno riportato che i linfonodi metastatici hanno valori di ADC più bassi di quelli benigni. Al contrario, Sumi et al. [22] hanno osservato un aumento significativo del ADC rispetto ad una linfadenopatia benigna. È stato mostrato un ampio spettro di valori di ADC per i linfonodi metastatici che può essere spiegato da differenze nella composizione cellulare dei tumori. Il valore più alto di ADC osservato

nei linfonodi metastatici può essere giustificato dalla presenza di una parte necrotica che determina alti valori di ADC a causa della libera diffusione dell'acqua. Lo sviluppo di fibrosi tissutale che riduce la diffusione dell'acqua è un'altra causa potenziale di variazione del ADC [20]. Quando si confrontano i valori del ADC in letteratura per ogni organo e lesione, deve essere posta attenzione nella scelta del sottostante b-value, perché la mobilità è quantificata calcolando il ADC, che dipende principalmente dalla scelta dei sottostanti b-values [17].

Tuttavia, per garantire un'accurata valutazione linfonodale, è importante essere consapevoli delle potenziali insidie della DW-MRI e rivedere i risultati in combinazione con le sequenze morfologiche per la localizzazione anatomica e la correlazione dei risultati radiologici con il referto istopatologico. Insidie potenziali e limiti della DW-MRI nello studio linfonodale che devono essere considerati quando si applica la tecnica:

1. Piccoli linfonodi (< 4 mm di diametro dell'asse lungo) possono essere visualizzati utilizzando la DW-MRI e localizzati anatomicamente ma la presenza di patologia maligna non può essere sempre stabilita utilizzando questa tecnica.
2. La misurazione del ADC nei linfonodi di normali dimensioni può essere degradata per effetti di volume parziale.

3. Aree necrotiche nei linfonodi neoplastici possono portare a risultati falsi negativi a causa del conseguente aumento del ADC. Depositi necrotici deve essere quindi esclusi.
4. Diminuzione del valore linfonodale del ADC può risultare da modificazioni reattive linfonodali.
5. Fattori strumentali, come il rumore dell'immagine, artefatti da movimento possono portare a errori di quantificazione sistematica o casuale del ADC.
6. Micrometastasi nei linfonodi più piccoli con insufficiente massa tumorale intranodale possono non ostacolare la diffusione di acqua e portare a risultati falsi negativi [2].

Il nostro interesse si è concentrato sulla stadiazione linfonodale (N) a causa del valore prognostico cruciale. I nostri risultati preliminari hanno mostrato che il valore del ADC dei linfonodi metastatici era notevolmente inferiore a quello dei linfonodi non-metastatici con un valore predittivo positivo dell'87,5%. Per quanto riguarda la FSE-MRI, abbiamo riscontrato una notevole differenza tra il punteggio di gradazione nel gruppo linfonodale metastatico e in quello non metastatico, ma sono stati osservati una specificità, un valore predittivo positivo e una accuratezza diagnostica molto bassi. Abbiamo anche notato che il diametro medio (asse corto) del linfonodo nel gruppo

linfonodale metastatico era inferiore a 10 mm ($6,35 \pm 1,54$ mm; range 4-9 mm), che rappresenta il cut-off standard riportato in letteratura per i linfonodi pelvici [23-24].

Tuttavia, deve essere preso in considerazione il fatto che questo riflette la nostra esperienza iniziale. In aggiunta, per quello che sappiamo, nessun altro studio ha analizzato in maniera specifica le metastasi linfonodali nel carcinoma prostatico con la DW-MRI attraverso la misurazione del ADC utilizzando multiple sequenze di b-values. Inoltre, una forza di campo superiore (3T rispetto 1.5T) dovrebbe consentire un aumento della risoluzione spaziale e un migliore rapporto segnale-rumore.

Ci sono alcune limitazioni in questo studio. In primo luogo, il numero di pazienti e in particolare di quelli con linfonodi maligni che rimane relativamente basso. In secondo luogo, abbiamo considerato solo linfonodi più grandi di 4 mm nel loro asse lungo. Ovviamente anche i linfonodi inferiori a 4 mm possono essere maligni. Terzo, la principale limitazione di questo lavoro è che l'analisi è stata fatta stazione per stazione e non linfonodo per linfonodo.

In conclusione, i risultati sono stati incoraggianti e la nostra esperienza preliminare con le misurazioni del ADC dei linfonodi pelvici di pazienti con cancro alla prostata indica che il ADC può aiutare a differenziare i linfonodi metastatici da quelli non metastatici e

che è più accurato della FSE-RM da sola.

Tuttavia, un certo numero di studi pubblicati hanno testimoniato le potenzialità della tecnica ma la riproducibilità inter- e intra-osservatore delle misurazioni del ADC linfonodale deve ancora essere dimostrata per garantire che il confronto seriale delle misurazioni è clinicamente significativo [2].

Tabelle

Tabella 1. Gruppi di rischio secondo D'Amico

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO	• PSA* > 20 • Gleason \geq 8 • in stadio clinico T2c-3a
PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO	• Gleason score of 7 • PSA of 10-20 • in stadio clinico T2b
PAZIENTI A BASSO RISCHIO	• PSA \leq 10ng/ml • Gleason score \leq 6 • in stadio clinico T1-2a

PSA* = antigene prostatico specifico; ng/ml

Tabella 2: Sistema di Gradazione alla RM convenzionale

	Punto1	Punto 2
Intensità di segnale intranodale (SI)	Omogeneo	Eterogeneo
Asse corto	≤ 10 mm	> 10 mm
Contorno linfonodale	Regolare	Irregolare
Rapporto asse L/C	≥ 2	< 2

Tabella 3: Localizzazione e numero di linfonodi (n=223) alla DWI

	N°
Esterni iliaci prossimali	
Destri	58
Sinistri	23
Esterni iliaci distali	
Destri	42
Sinistri	44
Interni iliaci prossimali	
Destri	4
Sinistri	1
Interni iliaci distali	
Destri	0
Sinistri	0
Otturatori	
Destri	25
Sinistro	22
Iliaci comuni	
Destri	4
Sinistri	0

Tabella 4: Informazioni demografiche e biometriche (pazienti n=13)

Pazienti, N	13
Età, media (range)	66,7 (56-76)
PSA pre-operatorio, media (range)	17 (6-35)
Gleason alla biopsia	
6 (3+3)	
7 (3+4)	8
7 (4+3)	1
8 (4+4)	3
9 (4+5)	1
9 (5+4)	
Linfonodi dissecati, n	223
Conta linfonodale, media (range)	17,1 (12-32)
Stazioni linfonodali dissecate, n	108
Stazioni linfonodali metastatiche, n/N (%)	16/108 (15)
Stazioni linfonodali non metastatiche, n/N (%)	92/108 (85)

Tabella 5: Risultato dell'analisi del sistema di Gradazione per stazioni linfonodali (n=72)

Stazioni linfonodali benigne Punteggio	Stazioni linfonodali maligne Punteggio
5,33	7
5,33	6,5
6	6,25
4	6
5,5	7
5	6,5
5	6
5	
5	
5	
5	
4	
4	
5	
5,5	
5,28	
6	
5	
5	
5,5	
4	

Tabella 6: Risultati dei linfonodi identificabili alla DWI (13 pazienti) (n=72)

	Istologicamente metastatici	Istologicamente benigni	P
N° di stazioni linfonodali	9	99	
Valore ADC Media \pm DS Range	0,796 \pm 0,09 0,71-0,88	1,17 \pm 0,25 1,05-1,28	0,0008

Tabella 7: La ROC (curva di funzionamento del ricevitore) mostra l'area sotto la curva (AUC) di 0,96.

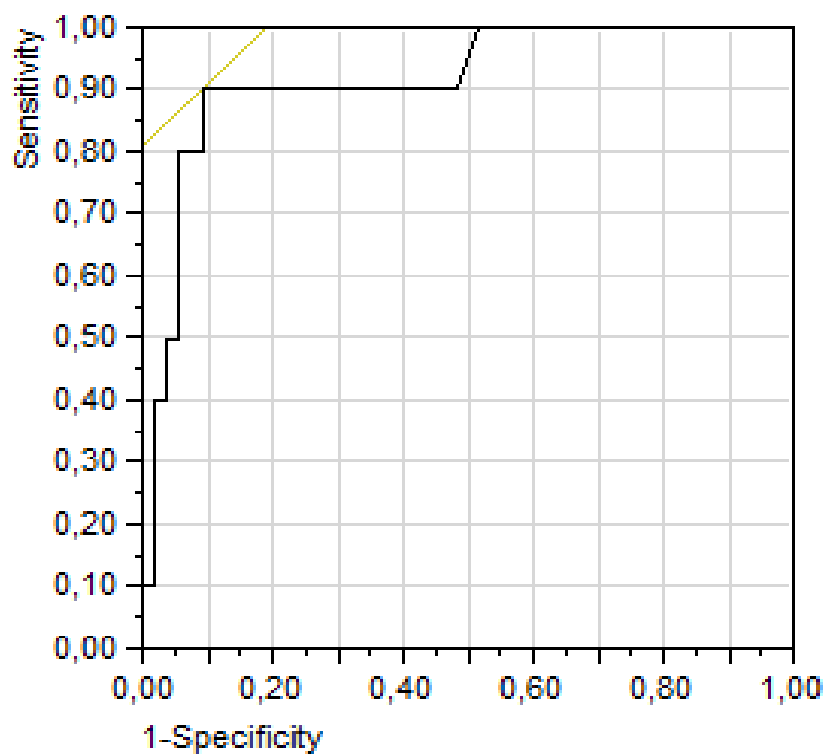


Tabella 8: Risultati della RM secondo l'analisi della mappa del coefficiente di diffusione apparente (ADC) per stazione linfonodale (SL, n=28). ADC*: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Linfonodi benigni Valore ADC*	Linfonodi maligni Valore ADC*
1,19	0,81
1,22	0,84
0,64	0,91
1,1	0,63
1,1	0,79
0,96	0,83
1,35	0,76
1	
1,4	
0,95	
1,35	
1,95	
1,15	
1,37	
1,08	
1,16	
1,28	
1,11	
1,15	
1	
0,98	

Figure

Fig. 1: Esempio di linfonodo benigno. a. Immagine T2w; b. Immagine DW; c. mappa ADC; d. Grading score = 6.

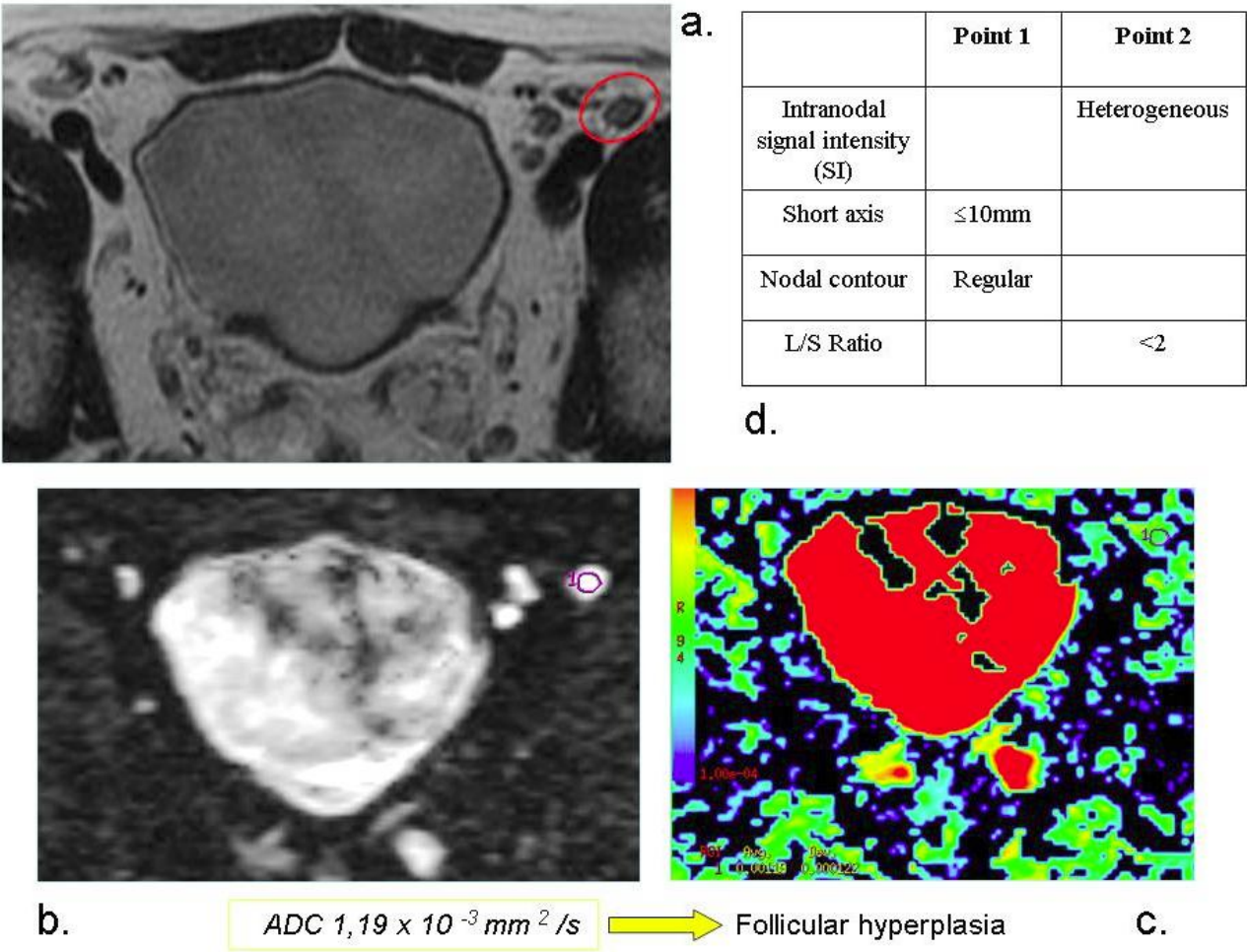


Fig. 2: Esempio di linfonodo metastatico. a. Immagine T2w; b. Immagine DW; c. Mappa ADC; d. Grading score = 7.

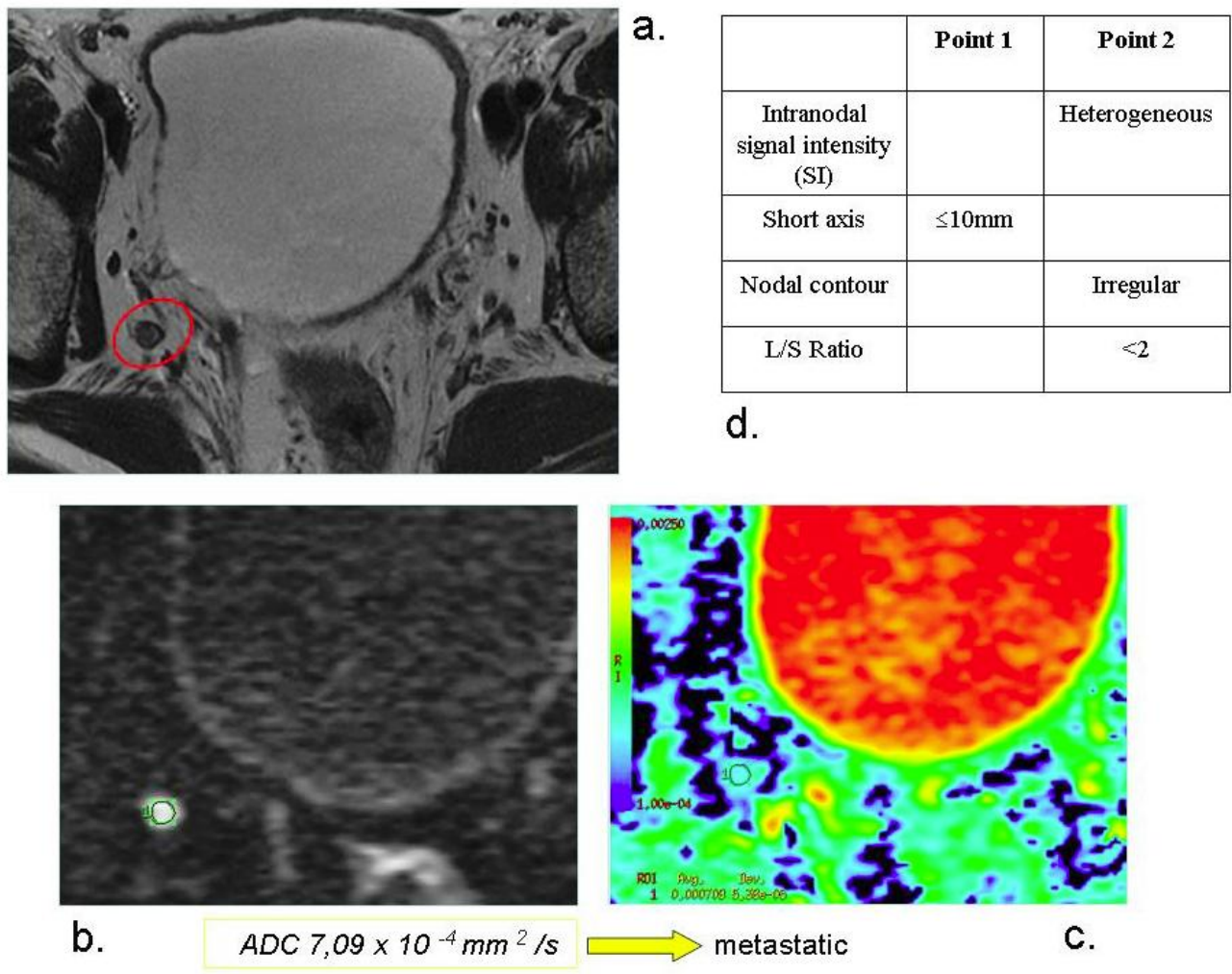


Fig. 3: Esempio di linfonodo metastatico. a. Immagine T2w; b. Immagine DW; c. Mappa ADC; d. Grading score = 7.

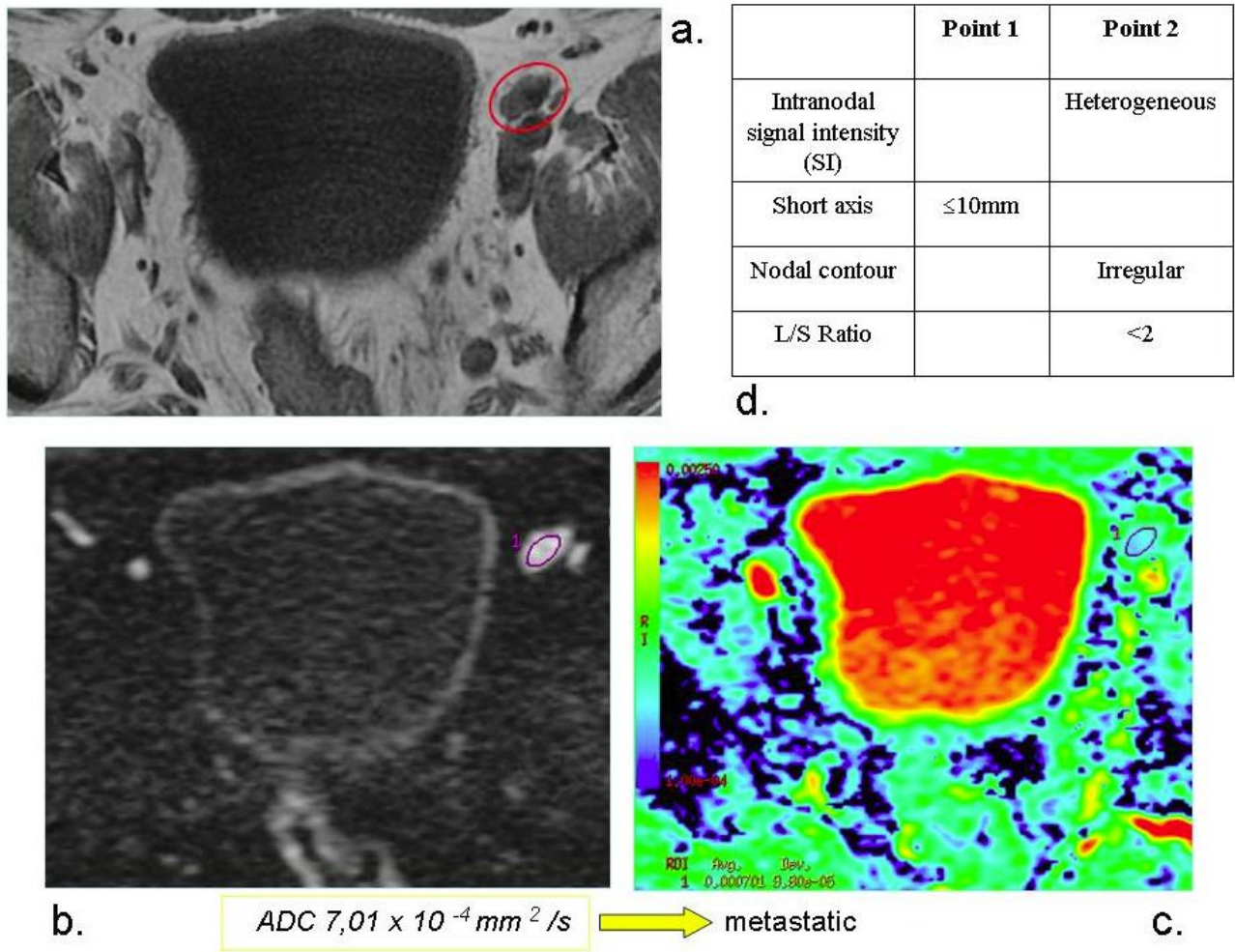
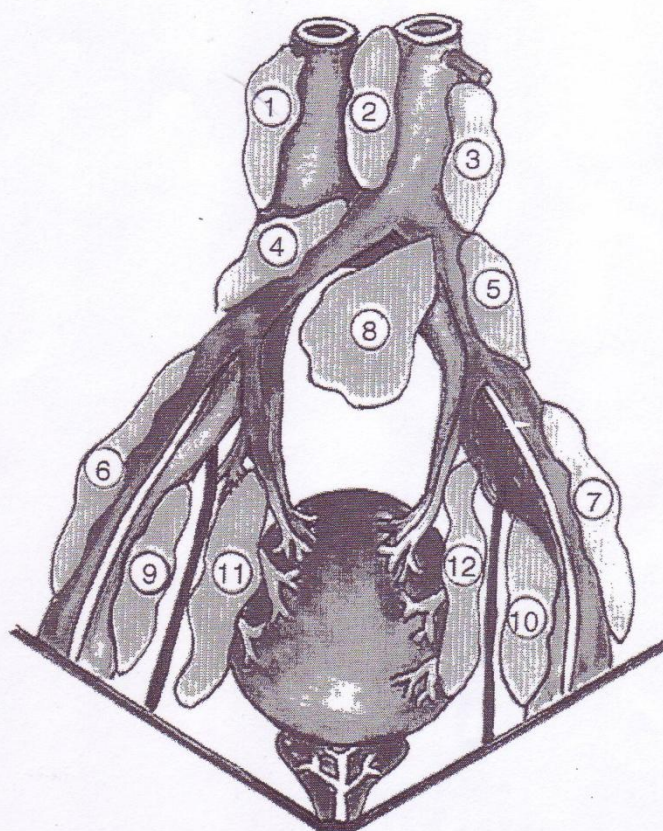


Fig. 4 Stazioni di dissezione linfonodale: 1, paracavale; 2, interaortocavale; 3, paraortica; 4 e 5, iliaci comuni; 6 e 7, iliaci esterni; 8, presacrale; 9 e 10, otturatori; 11 e 12, iliaci interni



Bibliografia

- [1]. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis and Treatment of Clinically Localised Disease. Eur Urol.2011; 59: 61-71.
- [2]. Baert A.L, Reiser M.F, Hricak H, Knauth M, Koh D.M, Thoeny H.C. (Editors) Diffusion Weighted MR imaging. Applications in the body. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
- [3]. Thoeny HC. Diffusion-weighted MRI in head and neck radiology: applications in oncology. Cancer imaging 2011; 10: 209-14.
- [4]. Ahmed Abdel Khalek Abdel Razek, Sahar Elkammary, Ahmed Saad Elmorsy, et al. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging. MR Imaging 2011; 29: 167-172.
- [5]. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol 2003; 170: 1798-803.
- [6]. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the

probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006; 49: 1019-27.

[7]. Briganti A, Karakiewicz P, Chun FK-H, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007; 51: 1573-81.

[8]. Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE. An extended pelvic lymph node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 454-5.

[9]. Wolf Jr JS, Cher M, Dall'era M, Presti Jr JC, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 993-9.

[10]. Tempany CM, McNeil BJ, Advances in biomedical imaging. *JAMA* 2001; 285: 562-7.

[11]. Katz S, Rosen M, MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 723-34.

[12]. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic

prostatectomy. Eur Urol 2008; 54: 344-52.

[13]. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol 1999; 9: 1722-36.

[14]. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology 1991; 180: 319-22.

[15]. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective Evaluation of (11)C CholinePositron Emission Tomography/Computed Tomography and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Nodal Staging of Prostate Cancer with a High Risk of LymphNode Metastases. Eur Urol. 2011 Jul;60(1):125-30.

[16]. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol 2008; 53: 118-25.

[17]. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, Z'Brun S, Krause T, Studer UE. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. Eur Urol 2007; 52: 126-32.

[18]. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically

occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-9.

[19]. Thoeny HC, Triantafyllou M, et al. Combined Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Reliably Detect Pelvic Lymph node Metastases in Normal-Sized of Bladder and Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2009; 761-769.

[20]. Roy C, Bierry G, Matau A et al. Value of diffusion-weighted imaging to detect small malignant pelvic lymph nodes at 3 T. *Eur Radiol* (2010) 20: 1803–1811.

[21]. Razek A, Soliman NY, Elkharaaway S, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* (2006)16:1468–1477.

[22]. Sumi M, Cauteren MV, Nakamura T. MR micro imaging of benign and malignant nodes in the neck. *AJR Am J Roentgenol* (2006) 186:749–757.

[23]. Giannarini G, Petralia G, Thoeny H. C. Potential and limitations of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Kidney, Prostate and Bladder Cancer Including Pelvic Lymph Node Staging: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol* 2012; 326-340.

[24]. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995

Sep;196(3):800.